

25. febbraio

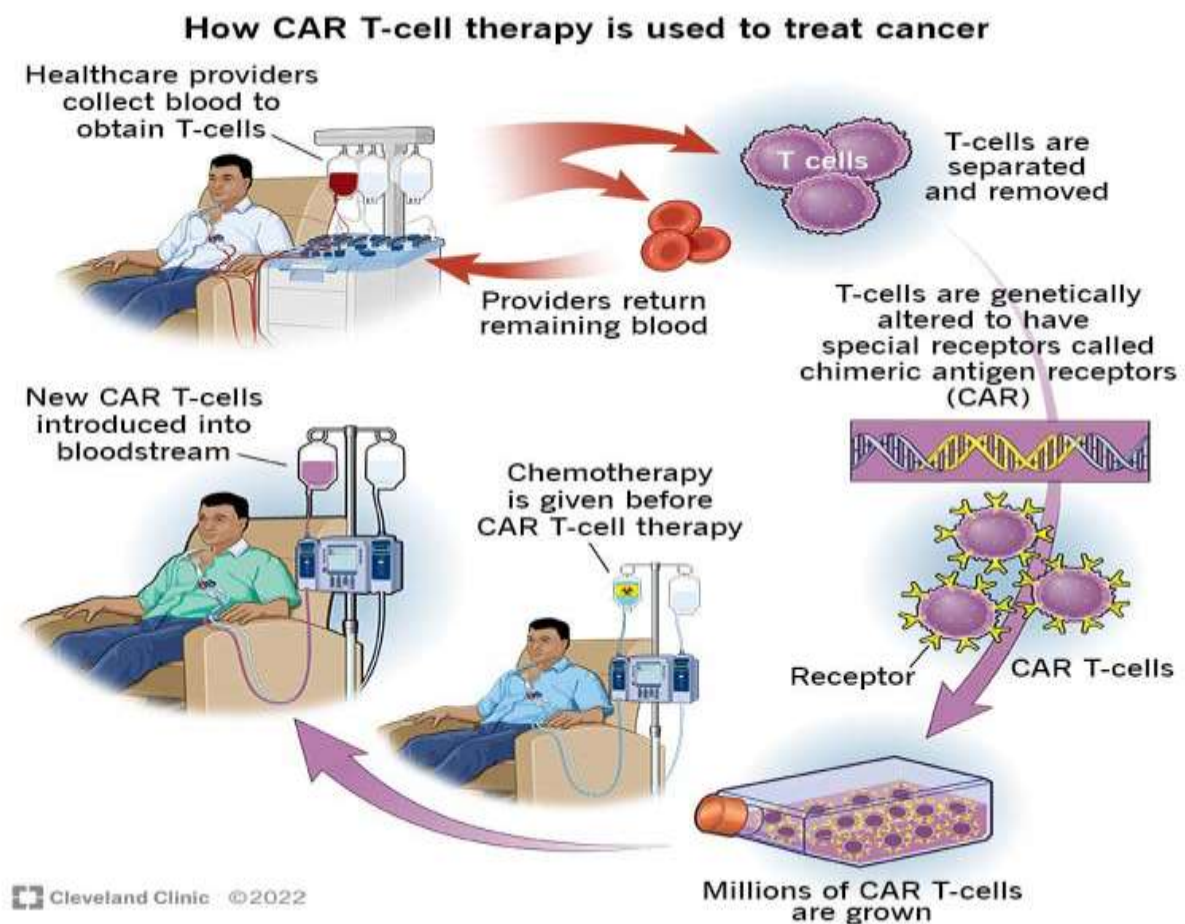
## Terapia CAR-T nel trattamento del neuroblastoma

*Abbi buona cura del tuo corpo,  
l'unico posto in cui devi vivere.*

Jim Rohn

Ad oggi, sei terapie cellulari **CAR-T** sono state approvate dalla Food and Drug Administration (FDA) degli Stati Uniti per il trattamento di linfoma, leucemia e mieloma multiplo.

Queste terapie approvate dalla FDA hanno come bersaglio le cellule **B CD19** o **B-cell maturation antigen (BMCA)**, entrambe marcatori spesso limitati alle cellule B, riducendo così la potenziale tossicità di questa terapia per altri tessuti.



Sebbene la terapia con cellule **CAR-T** abbia avuto un ampio successo nel trattamento dei tumori ematologici, questo approccio terapeutico è limitato nella sua capacità di combattere i tumori solidi.

Il **neuroblastoma** è un tumore solido raro che si sviluppa nelle cellule nervose immature. Questo tipo di cancro colpisce principalmente i bambini di età pari o inferiore ai cinque anni ed è associato a tassi elevati di recidiva.

Ricecatori del **CAG Center for Cell and Gene Therapy, Baylor College of Medicine, Texas Children's Hospital and Houston Methodist Hospital, Houston,.**



CENTER FOR CELL & GENE THERAPY

nello studio

*Li CH et al.*

**Long-term outcomes of GD2-directed CAR-T cell therapy  
in patients with neuroblastoma.**

*Nat Med. 2025 Feb 17.*

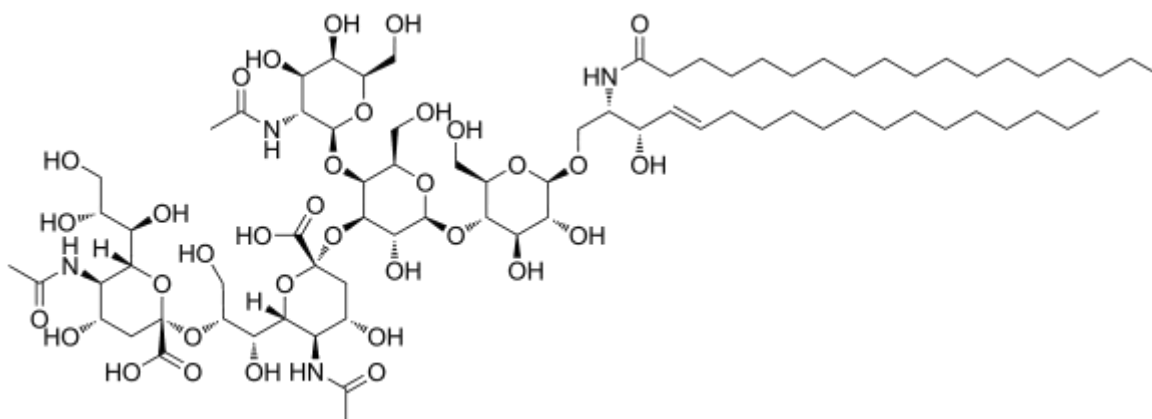
Hanno dimostrato che la terapia con cellule **CAR-T GD2** offre una potenziale cura per il neuroblastoma: alcuni pazienti hanno ottenuto una remissione a lungo termine per oltre un decennio, segnando una pietra miliare nel trattamento dei tumori solidi.

In particolare segnalano il successo del trattamento di un paziente affetto da neuroblastoma con terapia con cellule T basate sul **recettore antigenico chimerico CAR**, Trattato e monitorato dal 2004 e il 2009 in uno studio clinico di fase I.

Nella terapia con **cellule CAR-T**, le cellule T vengono isolate dal sangue del paziente e modificate geneticamente per esprimere le **CAR** sulla loro superficie. Quando vengono somministrate al paziente, le cellule **CAR-T** riconoscono e facilitano la clearance delle cellule tumorali legandosi a proteine specifiche sulla loro superficie.

Durante questo studio, le cellule T attivate sono state ingegnerizzate per colpire il

**disialoganglioside 2 (GD2)**



una proteina spesso sovraespressa nelle cellule del neuroblastoma. Questa terapia ha coinvolto sia le cellule T attivate (ATC) sia le cellule T specifiche del virus di Epstein-Barr (EBV) (VST), che sono state addestrate a riconoscere e attaccare le cellule tumorali.

Dopo l'infusione, il transgene CAR è rimasto rilevabile nel sangue del paziente per oltre 192 settimane. Per ampliare questi risultati, i ricercatori dello studio attuale forniscono dati di follow-up a lungo termine 13-18 anni dopo l'infusione iniziale sui risultati clinici dei pazienti trattati e sugli effetti biologici di questo approccio terapeutico.

Lo studio ha arruolato un totale di 19 bambini, 11 dei quali affetti da neuroblastoma recidivante attivo. Tra gli otto pazienti senza evidenza di malattia attiva, cinque avevano una storia di malattia recidivante e tre sono stati infusi con la terapia cellulare CAR-T GD2 dopo aver completato la terapia per la malattia ad alto rischio.

Tra gli undici pazienti con malattia attiva al momento dell'infusione, tre hanno avuto risposte complete e uno ha avuto una risposta parziale. Uno dei tre pazienti con risposte complete ha successivamente sperimentato una ricaduta della malattia. Tuttavia, i restanti due pazienti hanno avuto risposte sostenute. Uno ha sperimentato effetti benefici per otto anni fino a quando non è stato perso al follow-up, mentre l'altro ha continuato a segnalare esiti positivi per più di 18 anni.

Tra gli otto pazienti senza evidenza di malattia attiva al momento dell'infusione, cinque sono rimasti liberi da malattia fino a 15 anni dopo l'infusione. Alla visita di follow-up a 15 anni, la sopravvivenza libera da eventi era del 32%, mentre la sopravvivenza complessiva era del 37%. Dei 19 pazienti arruolati, 12 sono morti tra due mesi e sette anni dopo l'infusione a causa di neuroblastoma recidivante.

La paziente che ha raggiunto più di 18 anni di remissione completa dopo l'infusione non ha mai avuto bisogno di nessun altro trattamento contro il cancro. Infatti, questa paziente ha portato a termine con successo due gravidanze con neonati sani. Tuttavia, questa paziente ha sperimentato alcune avversità per la salute, tra cui la perdita dell'udito neurosensoriale, attribuita alla precedente chemioterapia.

Sono stati rilevati bassi livelli del transgene GD2 CAR nei campioni di sangue dei pazienti, che probabilmente rappresentano cellule CAR-T che sono persistite per almeno cinque anni. La presenza di cellule CAR-T a lunga persistenza era significativamente più alta tra i sopravvissuti a lungo termine.

## **Risultati della sperimentazione**

**Le cellule CAR-T di prima generazione hanno mostrato una longevità inaspettata: nonostante l'assenza di moderne molecole co-stimolatorie, le cellule CAR-T GD2 sono persistite per oltre 5 anni in alcuni pazienti, svolgendo un ruolo chiave nella remissione a lungo termine.**

## **Conclusioni**

La profilazione immunitaria ha rivelato comportamenti cellulari distinti: il sequenziamento dell'RNA a singola cellula ha mostrato che le cellule CAR-T nei sopravvissuti a lungo termine avevano un mix di proprietà effettrici e di cellule T simili alla memoria, che probabilmente hanno contribuito ai loro effetti terapeutici estesi.

Lo studio attuale fornisce prove sulla sopravvivenza a lungo termine dei bambini con neuroblastoma che hanno ricevuto la terapia con cellule CAR-T GD2. In particolare, i ricercatori hanno segnalato la remissione completa del cancro di un paziente per oltre 18 anni, che è probabilmente la remissione più lunga segnalata in un paziente con un tumore solido trattato con terapia con cellule CAR-T.

La sperimentazione ha utilizzato cellule CAR-T di prima generazione che non hanno le molecole co-stimolatorie attualmente incluse nelle cellule CAR-T avanzate. Pertanto, i bassi livelli intermittenti di transgene CAR rilevati durante il periodo di follow-up della sperimentazione potrebbero essere dovuti alla mancanza di queste molecole co-stimolatorie. Tuttavia, la persistenza significativamente maggiore dei transgeni osservata nei sopravvissuti a lungo termine evidenzia l'importanza delle cellule CAR-T nel controllo della malattia a lungo termine.

**I risultati dello studio suggeriscono che la terapia con cellule CAR-T GD2 è sicura e ha il potenziale di garantire più di 18 anni di remissione completa nei bambini affetti da neuroblastoma recidivante senza causare complicazioni a lungo termine.**